

学位授与番号	医博甲第1075号
学位授与年月日	平成5年3月25日
氏名	山 岸 昌 一
学位論文題目	試験管内共存培養系を用いた血管内細胞一周皮細胞間相互作用の解析 －内皮細胞の増殖、機能、傷害における周皮細胞の役割と内皮細胞由来周皮細胞増殖因子の実体の解明－
論文審査委員	主 査 教 授 小 林 健 一 副 査 教 授 山 本 博 教 授 竹 田 亮 祐

## 内容の要旨および審査の結果の要旨

細小血管の内側を覆う内皮細胞とそれを取り巻く周皮細胞との細胞間相互作用を明らかにする目的で、初代培養ヒト臍静脈内皮細胞とウシ網膜周皮細胞を用いた試験管内共存培養系を作製し、内皮細胞と周皮細胞が相互の増殖と機能にどのような影響をおよぼすかを調べた。

その結果、まず、内皮細胞の増殖が周皮細胞により抑制されることが見いだされた。また、周皮細胞は内皮細胞のプロスタサイクリン産生を有意に促進した。周皮細胞によるこれらの効果は、2種の細胞間の接触を必要とし、ヒト線維芽細胞によっては代用されなかったことから、周皮細胞膜表面に局在し隣接する内皮細胞に“指令伝達”を行う細胞種特異的なシグナルによって仲介されるものと考えられた。さらに、周皮細胞は過酸化脂質による内皮細胞傷害を防止しうることも見いだされた。一方、周皮細胞の増殖は内皮細胞により促進された。この増殖促進効果は、2種の細胞間の物理的接触を必要とせず、したがって、内皮細胞に由来する分泌性因子によって担われるものと考えられた。筆者は、この主たる因子がエンドセリン1であることを結論づける証拠も得た：すなわち、(1) 周皮細胞の純培養系にエンドセリン1を添加すると内皮細胞の共存下と同程度に周皮細胞の増殖が促進されること、(2) 抗エンドセリン1抗体を共存培養系に加えると内皮細胞の周皮細胞増殖促進効果が消失することである。周皮細胞からpoly(A)<sup>+</sup>RNAを分離しノーザンブロット分析を行った結果、周皮細胞はエンドセリン1に高親和性のA型レセプターをコードするmRNAを発現していた。

以上より、周皮細胞は内皮細胞の増殖を制御するのみならず、内皮細胞の特異機能を保持し、内皮細胞傷害に対しても保護的に作用しうること、また、内皮細胞はエンドセリン1の分泌を介して周皮細胞の増殖をコントロールしうることはじめて明らかにされた。これらの知見から、血管内皮細胞と血管周皮細胞の相互作用は細小血管の恒常性維持に重要な役割を果たしていると推定され、この相互作用の破綻は血管新生、血栓形成、内皮傷害といった血管病変の発生や増悪につながる可能性が考えられた。

本研究は、糖尿病性血管症をはじめとする種々の血管症の病因、病態、予防・治療手段を明らかにするうえで新しい知見を与えた点で細胞、分子生物学上および臨床医学上価値ある労作と考えられた。